

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 9 月 12 日 (12.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/070491 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 235/12, 417/06,  
401/06, 403/06, 263/32, 277/24, 213/50, 239/26, 241/12,  
263/56, 277/64, 239/74, 241/42, 471/04, 498/04, 513/04,  
471/04, 487/04, A61K 31/4184, 31/427, 31/4439, 31/437,  
31/4725, 31/506, 31/501, A61P 43/00, 31/12, 31/18

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01779

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 27 日 (27.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-057036 2001 年 3 月 1 日 (01.03.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野  
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 1 番 8 号  
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 富士 雅弘  
(FUJII, Masahiro) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福  
島区 豊洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内  
Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.);  
〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 豊洲 5 丁目 1 2 番  
4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

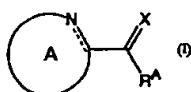
添付公開書類:

— 国際調査報告書

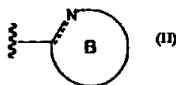
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS HETEROAROMATIC RING DERIVATIVE HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: HIV インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素芳香族複素環誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the formula (I): (I) wherein ring A is a nitrogenous heteroaromatic ring; X is oxygen, sulfur, or NH; and R<sup>A</sup> is a group represented by the formula (II) (II) (wherein ring B is a nitrogenous heteroaromatic ring), etc. It has integrase inhibitory activity.

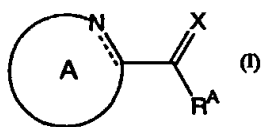


[続葉有]

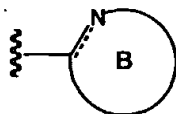


(57) 要約:

式 (I) :



(式中、A環は含窒素芳香族複素環；Xは酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>A</sup>は式：



(式中、B環は含窒素芳香族複素環)で示される基等)で示される化合物にインテグラーゼ阻害活性を見出した。

## 明細書

## H I V インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素芳香族複素環誘導体

## 5 技術分野

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素芳香族複素環誘導体及びそれを含有する医薬、特に抗H I V薬に関する。

## 10 背景技術

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency virus, 以下H I Vと略す) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome, 以下エイズと略す) の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (A Z T、3 T C等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗H I V薬の開発が期待されている。

また、後天性免疫不全症候群の治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという問題があり、それらに対しては、多剤併用療法が効果的であると報告されている (Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157.)。現在、抗H I V薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗H I V薬の開発が要望されている。

最近報告されたインテグラーゼ阻害剤としては、例えば、W O 9 9 / 5 0 2 4 5、W O 9 9 / 6 2 5 2 0、W O 9 9 / 6 2 8 9 7、W O 9 9 / 6 2 5 1 3、W O 0 0 / 3 9 0 8 6、W O 0 1 / 0 0 5 7 8に記載の1, 3-ジオキソブタン酸

類、1,3-プロパンジオン類等がある。

なお、本発明化合物に近い構造の化合物としては、Anti-Cancer Drug Design (1998), 13, 969-980 に、増殖抑制作用を有するベンズイミダゾール誘導体が開示されている。

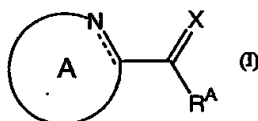
5

#### 発明の開示

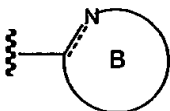
上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な含窒素芳香族複素環誘導体、すなわち式(I)：

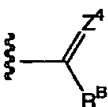
10



(式中、A環は含窒素芳香族複素環；Xは酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>A</sup>は式：



(式中、B環は含窒素芳香族複素環)で示される基又は式：



15 (式中、Z<sup>4</sup>は酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>B</sup>は水素又は置換基群Aから選択される基)で示される基であり；かつ、

A環又はR<sup>A</sup>の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ；R<sup>2</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換

されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール； $R^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基で置換されており；さらに、

- 5 A環又は $R^A$ が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は前記と同意義）で示される基で置換されている位置以外の位置で1～6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。

- 置換基群Aは、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アル  
10 コキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、  
アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチ  
オアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロ  
アルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、  
グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモ  
15 イル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキ  
ルカルボニルオキシ、ヒドラジノ又はモルホリノ、置換されていてもよいアリー  
ル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、  
置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、  
置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチ  
20 オ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキ  
ルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよ  
いアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されてい  
てもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ  
アルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよい  
25 ヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換  
されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキル  
スルホニル及び置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルからなる群。)

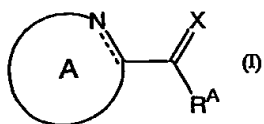
で示される化合物（以下、「本発明化合物」という）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロ  
 5 ウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1（Human T cell leukemia virus type 1：ヒトT細胞白血病ウイルス1型）薬、抗FIV（Feline immunodeficiency virus：ネコエイズウイルス）薬、抗SIV（Simian immunodeficiency virus：サルエイズウイルス）薬、特に抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

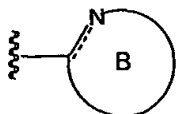
10 本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤、抗HIV用合剤を提供するものであるが、これらは、抗HIV薬としてのみならず、抗AIDS薬、すなわち、エイズ及びその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症（ARC）、進行性全身化リンパ節症（P  
 15 GL）、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗HIV抗体陽性及びHIV陽性症状の治療に特に有用である。

20 すなわち、本発明は、

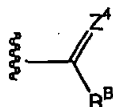
（1） 式（I）：



（式中、A環は含窒素芳香族複素環；Xは酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>A</sup>は式：



(式中、B環は含窒素芳香族複素環)で示される基又は式：

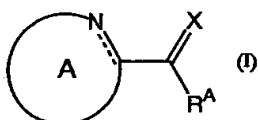


(式中、Z<sup>4</sup>は酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>B</sup>は水素又は置換基群Aから選択される基)で示される基であり；かつ、

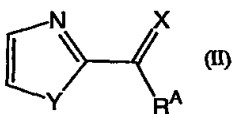
- 5 A環又はR<sup>A</sup>の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、  
10  $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ；R<sup>2</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換さ  
15 れていてもよいヘテロサイクル)で示される基で置換されており；さらに、  
A環又はR<sup>A</sup>が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は前記と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で、1～6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。
- 20 置換基群Aは、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、  
25 グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキ

ルカルボニルオキシ、ヒドラジノ又はモルホリノ、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリアルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリアルオキシ、置換されていてもよいアリアルチオ、置換されていてもよいヘテロアリアルチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリアルオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルオキシアルキル、置換されていてもよいアリアルチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルチオアルキル、置換されていてもよいアリアルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリアルスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルからなる群。)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

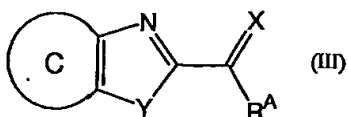
15 (2) 式 (I) :



で示される化合物が、式 (I I) :

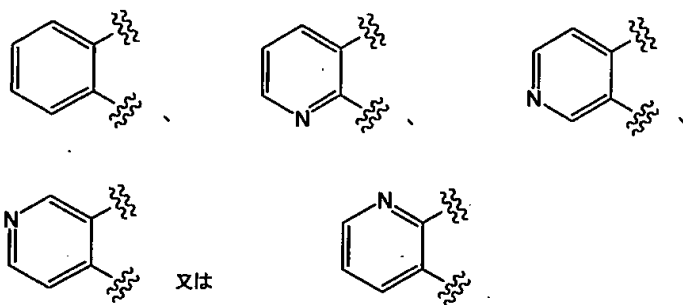


(式中、X及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義；Yは式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 又は $-\text{N}=\text{CH}-$ )で示される化合物、式(I I)：

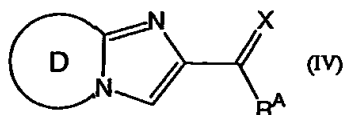


(式中、X、R<sup>A</sup>及びYは上記(1)と同意義；C環は式：

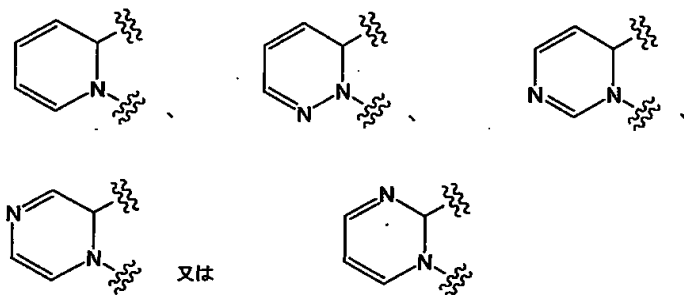




で示される環である) で示される化合物又は式 (IV) :



(式中、X 及び R<sup>A</sup> は上記 (1) と同意義 ; D 環は式 :

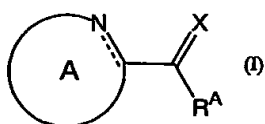


5

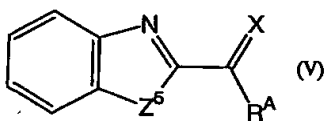
で示される環である) で示される化合物である上記 (1) 記載の化合物 (A 環又は R<sup>A</sup> のいずれかは、上記 (1) 同様、式 :  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> 及び R<sup>1</sup> は上記 (1) と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群 A から選択される基で置換されてもよい。置換基群 A は上記

10 (1) と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(3) 式 (I) :



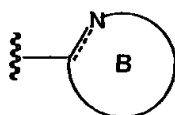
で示される化合物が式 (V) :



15

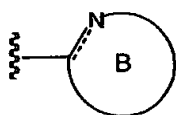
(式中、X 及び  $R^A$  は上記 (1) と同意義； $Z^5$  は硫黄原子又は NH) で示される化合物である上記 (2) 記載の化合物 (A 環又は  $R^A$  のいずれかは、上記 (1) 同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は前記と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群 A から選択される基で置換されてもよい。置換基群 A は上記 (1) と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(4)  $R^A$  が式：

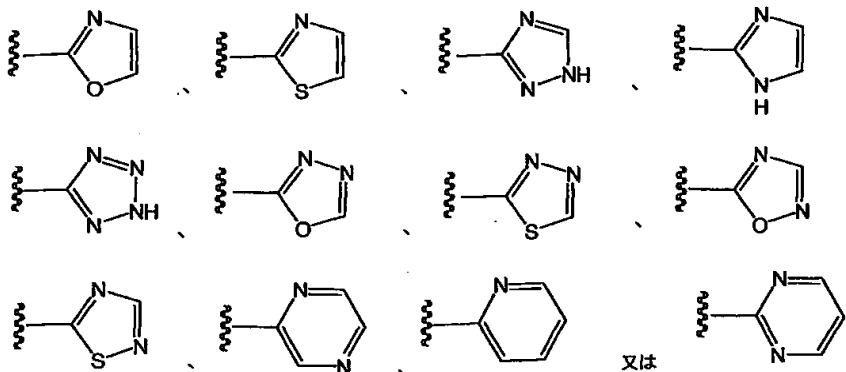


(式中、B 環は上記 (1) と同意義) で示される基である上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の化合物 (A 環又は B 環のいずれかは、上記 (1) 同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は前記と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群 A から選択される基で置換されてもよい。置換基群 A は上記 (1) と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(5) 式：



(式中、B 環は前記と同意義) で示される基が式：

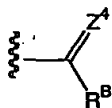


で示される基である上記 (4) 記載の化合物 (A 環又は B 環のいずれかは、上記

(1) 同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。置換基群Aは上記(1)と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

- 5 (6) B環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換された上記(4)又は(5)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(7)  $R^A$ が式：



- 10 (式中、 $Z^4$ 及び $R^B$ は上記(1)と同意義)で示される基である上記(1)～(3)のいずれかに記載の化合物(A環又は $R^B$ のいずれかは、上記(1)同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。置換基群Aは上記(1)と同意義。)、そのプロドラッグ、それ
- 15 らの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(8)  $Z^4$ が酸素原子であり、 $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ又は置換されていてもよいアミノである上記(7)

- 20 記載の化合物(A環又は $R^B$ のいずれかは、上記(1)同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。置換基群Aは上記(1)と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

- 25 (9)  $R^B$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換された上記(7)又は(8)記載の

化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

(10) A環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義）で示される基で置換された上記(1)～(3)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれら

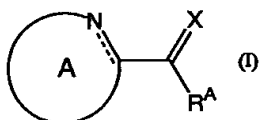
5 の溶媒和物、

(11) 置換基群Aが、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ及び置換されていてもよいアラルキルオキシからなる群である上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又は

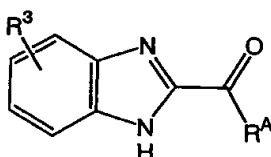
10 それらの溶媒和物、

(12) 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合； $Z^2$ はアルキレン； $R^1$ は置換されていてもよいアリール）で示される基である上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

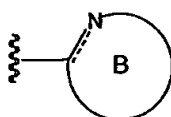
15 (13) 式(I)：



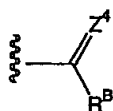
で示される化合物が、式：



(式中、 $R^3$ は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合； $Z^2$ はアルキレン； $R^1$ は置換されていてもよいアリール）で示される基であり、 $R^A$ は式：



(式中、B環は上記(1)と同意義)で示される基又は式:



(式中、 $\text{Z}^4$ は酸素原子であり、 $\text{R}^B$ はアルコキシ又は置換されていてもよいアミノである)で示される基である。B環は、アルキル、アルコシカルボニル、ハ  
5 ロゲン、アルコキシ、カルボキシ及び置換されていてもよいカルバモイルからなる群から選択される基で置換されていてもよい。)で示される化合物である上記  
(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれ  
らの溶媒和物、

(14) 上記(1)～(13)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラ  
10 ッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有  
する医薬組成物、

(15) 酵素阻害剤である上記(14)記載の医薬組成物、

(16) 核酸関連酵素阻害剤である上記(15)記載の医薬組成物、

(17) HIVインテグラーゼ阻害剤である上記(16)記載の医薬組成  
15 物、

(18) 抗HIV剤である上記(14)記載の医薬組成物、

(19) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である上記  
(14)記載の医薬組成物、

(20) 上記(17)記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤及び/又は  
20 プロテアーゼ阻害剤を組み合わせる抗HIV用合剤、

(21) 逆転写酵素阻害剤及び/又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を  
上昇させる活性を有する上記(17)記載の医薬組成物、

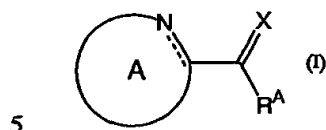
(22) 上記(14)～(21)のいずれかに記載の医薬組成物を投与す  
ることを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法、

25 (23) 上記(14)～(21)のいずれかに記載の医薬組成物を製造する  
ための上記(1)～(13)のいずれかに記載の化合物の使用、

に関する。

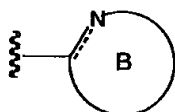
以下に本発明を詳しく説明する。

式 (I) :

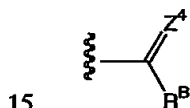


(式中、A環、X及び $R^A$ は上記(1)と同意義)で示される化合物の特徴としては、以下の点が挙げられる。

- 1) A環が含窒素芳香族複素環である点、
- 2) Xが酸素原子、硫黄原子又はNHである点、
- 10 3) A環が、式： $-C(=X)R^A$ で示される基で置換されている原子に隣接する窒素原子を環の構成原子として有する点、
- 4)  $R^A$ が、式：



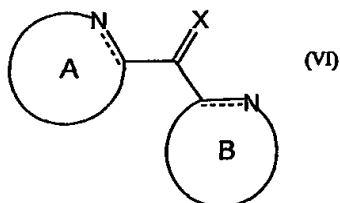
(式中、B環は上記(1)と同意義)で示される基又は式：



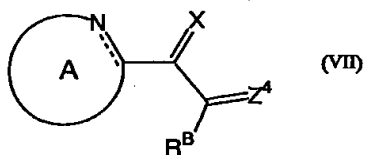
- (式中、 $Z^A$ 及び $R^B$ は上記(1)と同意義)で示される基である点、
- 5) A環又は $R^A$ が置換可能な任意の位置(但し、式： $-C(=X)R^A$ が置換している原子に隣接するA環上の窒素原子、及びB環上の結合手を有している原子に隣接する窒素原子を除く。)のうち少なくとも一つの位置で、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は前記と同意義)で示される基で置換されている点、
- 20 6) A環又は $R^A$ が置換可能な任意の位置(但し、式： $-C(=X)R^A$ が置換している原子に隣接するA環上の窒素原子、及びB環上の結合手を有する原子に隣

接する窒素原子を除く。)のうち、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は前記と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で1～6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい点、  
が挙げられる。

- 5 式(I)で示される化合物は、以下の化合物を意味する。すなわち、式(VI)：

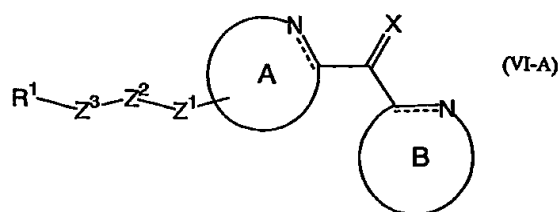


(式中、A環、B環及びXは上記(1)と同意義)で示される化合物又は式(VII)：



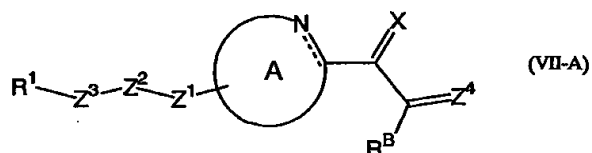
- 10 (式中、A環、 $R^B$ 、X及び $Z^4$ は上記(1)と同意義)で示される化合物である。  
なお、上記式(VI)及び式(VII)において、A環又は $R^A$ (B環又は $R^B$ )の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されており、さらにA環又は $R^A$ (B環又は $R^B$ )が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で1～6  
15 個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。

式(VI)で示される化合物のうち、特に以下の態様が好ましい。すなわち、  
式(VI-A)：

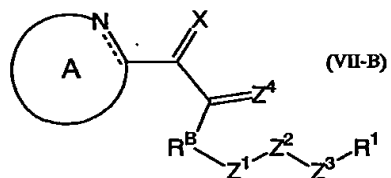


(式中、A環、B環、X、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は上記(1)と同意義)で示される化合物が好ましい。

- 5 式(VII)で示される化合物のうち、特に以下の態様が好ましい。すなわち、式(VII-A)：



(式中、A環、X、Z<sup>4</sup>、R<sup>B</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は上記(1)と同意義)で示される化合物及び式(VII-B)：



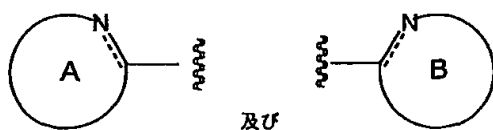
10

(式中、A環、X、Z<sup>4</sup>、R<sup>B</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は上記(1)と同意義)で示される化合物が好ましい。

- 15 なお、上記式(VI-A)、式(VII-A)及び式(VII-B)で示される化合物において、A環又はR<sup>A</sup>(B環又はR<sup>B</sup>)が、上記式：-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup>(式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>は上記(1)と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で1~6個の置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。

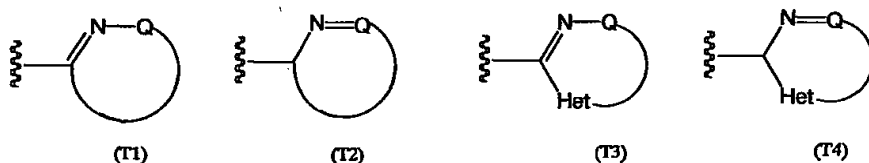
式：





(式中、A環及びB環は上記(1)と同意義)で示される基は、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であるヘテロアリールを意味する。

- 特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリール(下記のT1、T2)が好ましく、さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリール(下記のT3、T4)が好ましい。



(式中、T1～T4で示される基は結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であるヘテロアリールを表わす。Nは窒素原子、Qは窒素原子に隣接する原子; Hetはヘテロ原子)

- なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。また、曲線で示した部分は、A環及びB環を構成する原子及び結合を意味し、A環及びB環が芳香性を表わすように選択すればよい。A環及びB環は、上記式に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、A環及びB環の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。A環及びB環を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。なお、A環及びB環には単環のみならず縮合環(2～5個の縮合環)も含まれるが、特に単環又は2環が好ましい。

A環及びB環が単環であるヘテロアリールとしては、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であり、更に酸素原子、硫黄原子、および／又は窒

素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員のヘテロアリールを意味し、特に5又は6員のヘテロアリールが好ましい。例えば、ピロール-2-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ビリジン-2-イル、ビリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

10 特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チア  
15 ゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ビリジン-2-イル、ビリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

20 さらに、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、トリアゾール-3-イル、テトラ  
25 ゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル等が挙げられる。

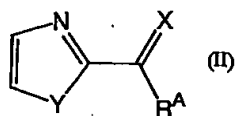
A環及びB環が縮合環であるヘテロアリールとしては、上記の単環に1～4個の5～8員の芳香族炭素環（5～8員の芳香族炭素環）及び／又は他の5～8員の芳香族ヘテロ環（酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香族複素環）が縮合したヘテロアリールを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、フェナントリジン-6-イル等が挙げられる。

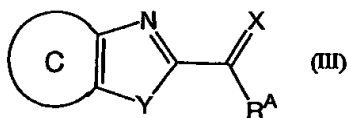
さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キナゾリン-2-イル、プリン-2-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル等が挙げられる。

式(I)で示される化合物において、A環としては、特に、以下のものが好ま

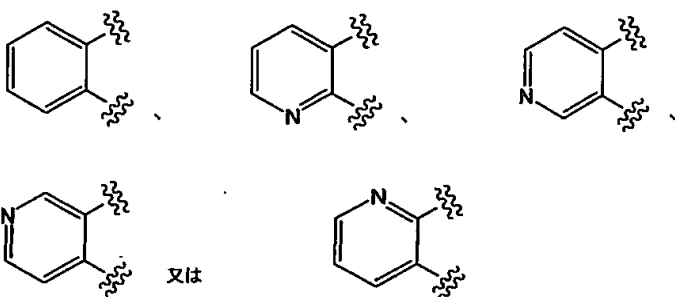
しい。すなわち、式 (I) で示される化合物が式 (II) :



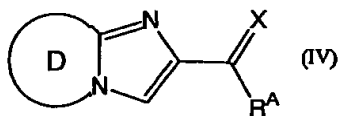
(式中、X、Y及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義)で示される化合物、式(III) :



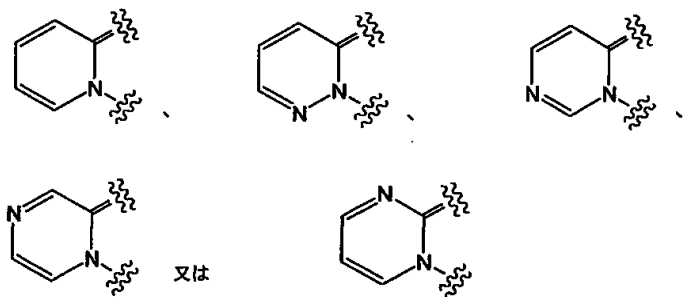
5 (式中、X、R<sup>A</sup>及びYは上記(1)と同意義; C環は式 :



で示される環である)で示される化合物又は式(IV) :



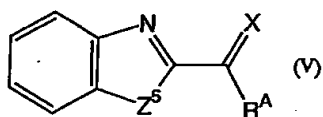
(式中、X及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義; D環は式 :



10

で示される環である)で示される化合物が好ましい。

特に、式(V) :

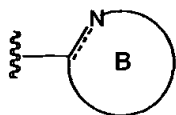


(式中、X及びR<sup>A</sup>は上記(1)と同意義; Z<sup>S</sup>は硫黄原子又はNH)で示される

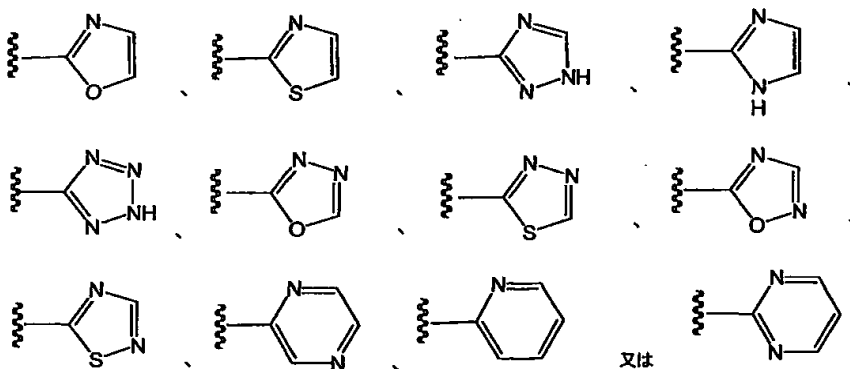
15 化合物が好ましい。

なお、上記式中、A環又は $R^A$ のいずれかは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は前記と同意義）で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。

5 式：



（式中、B環は上記（1）と同意義）で示される基としては、式：



で示される基が好ましい。

10 なお、上記式中、A環又は $R^A$ のいずれかは、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（1）と同意義）で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。

置換基群Aから選択される基は、インテグラーゼ阻害活性を妨害しない置換基  
 15 であれば、いかなる基であってもよい。すなわち、本発明は、式（I）、式（I I）、式（I I I）、式（I V）、式（V）、式（V I）、式（V I - A）、式（V I I）、式（V I I - A）及び式（V I I - B）で示される化合物のA環又は $R^A$ が、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記（1）と同意義）で示される基で置換されていることが特徴であり、上記化合物におい  
 20 てはさらにインテグラーゼ阻害活性を妨害しない置換基が存在してもよい。この

ような置換基は、インテグラーゼ阻害活性の測定結果、コンピュータを利用したドラッグデザイン等を使用して、また、置換基の分子量、ファンデルワールス半径、静電的性質等を参考にして選択することができる。

置換基群 A としては、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキ  
5 ル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アル  
キニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、ア  
ルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、  
シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、  
アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、  
10 イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、  
スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒ  
ドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい  
ヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテ  
ロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘ  
15 テロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよ  
いヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されてい  
てもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換  
されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシ  
アルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されてい  
20 てもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアル  
キル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロ  
アリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換され  
ていてもよいヘテロアラルキルスルホニルからなる群が挙げられる。なお、アル  
キレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン等の 2 価の基は、同一又は異なる原  
25 子（例えば、隣接する原子）に置換していてもよい。

A 環又は  $R^A$  の置換可能な任意の位置（但し、式： $-C(=X)R^A$  が置換して  
いる原子に隣接する A 環上の窒素原子、及び B 環上の結合手を有する原子に隣接

する窒素原子を除く。)のうち、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は前記と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置に置換する置換基群Aから選択される基としては、上記例示した置換基の中でも、特に、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ニ  
5 トロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラ  
10 ルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換  
15 されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル又は置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルが好  
20 ましい。

置換基群Aから選択される基のうち、 $R^B$ の置換基としては、上記例示した置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよい  
25 アリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置

換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル又は置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルが好ましい。

Yとしては、式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 又は $-\text{N}=\text{CH}-$ が挙げられる。特に式： $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 又は $-\text{N}=\text{CH}-$ が好ましい。

Z<sup>5</sup>としては、硫黄原子又はNHが挙げられる。特にNHが好ましい。

Xとしては、酸素原子、硫黄原子又はNHが挙げられる。特に酸素原子が好ましい。

Z<sup>4</sup>としては、酸素原子、硫黄原子又はNHが挙げられる。特に酸素原子が好ましい。

本発明化合物の特徴である式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$ で示される基としては、例えば、式： $-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}(\text{O})-\text{R}^1$ 、式： $-\text{S}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NHCO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式：



$-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-O-C(=O)-CH_2-R^1$ 、式： $-C$   
 $O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH=CH-C$   
 $H(OH)-R^1$ 、式： $-CH=CH-S-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO-R^1$ 、  
 式： $-CH=CH-SO_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-R^1$ 、式： $-C$   
 5  $H=CH-NHSO_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-$   
 $NH-R^1$ 、式： $-CH=CH-NHCO-R^1$ 、式： $-CH=CH-CONH-$   
 $R^1$ 、式： $-CH=CH-C(=O)-O-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-C(=$   
 $O)-R^1$ 、式： $-CH=CH-CO-R^1$ 、式： $-CH_2-CH=CH-R^1$ 、式：  
 $-CH_2-CH(OH)-R^1$ 、式： $-CH_2-S-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-R$   
 10  $^1$ 、式： $-CH_2-SO_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-R^1$ 、式： $-CH_2-$   
 $NHSO_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-R^1$ 、式： $-CH_2-NH-R^1$ 、式： $-C$   
 $H_2-NHCO-R^1$ 、式： $-CH_2-CONH-R^1$ 、式： $-CH_2-C(=O)$   
 $-O-R^1$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-R^1$ 、式：  
 $-CH(OH)-CH=CH-R^1$ 、式： $-S-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO-$   
 15  $CH=CH-R^1$ 、式： $-SO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-SO_2NH-CH=C$   
 $H-R^1$ 、式： $-NHSO_2-CH=CH-R^1$ 、式： $-O-CH=CH-R^1$ 、式：  
 $-NH-CH=CH-R^1$ 、式： $-NHCO-CH=CH-R^1$ 、式： $-CONH$   
 $-CH=CH-R^1$ 、式： $-C(=O)-O-CH=CH-R^1$ 、式： $-O-C(=$   
 $O)-CH=CH-R^1$ 、式： $-CO-CH=CH-R^1$ 、式： $-C_3H_6-R^1$ 、  
 20 式： $-CH_2-CH=CH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$   
 $R^1$ 、式： $-CH_2-S-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO-CH_2-R^1$ 、式：  
 $-CH_2-SO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH_2-R^1$ 、式： $-C$   
 $H_2-NHSO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-$   
 $NH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CO$   
 25  $NH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-$   
 $-O-C(=O)-CH_2-R^1$ 、式： $-CH_2-CO-CH_2-R^1$ 、式： $-C_2$   
 $H_4-CH=CH-R^1$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH=CH-R^1$ 、式： $-CH_2$

$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式：  
 $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式：  
 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-$   
 $-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$   
5  $\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}$   
 $=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2$   
 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、  
式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、  
式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2$   
10  $-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-\text{CH}$   
 $_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$   
 $\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-$   
 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{C}$   
 $\text{H}-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、  
15 式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 又は式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$   
 $\text{CH}_2-\text{R}^1$ （式中、 $\text{R}^1$ は、置換されていてもよいアリール、置換されていても  
よいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていても  
よいシクロアルケニル、又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。）で  
示される基等が挙げられる。

20 特に、式： $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^1$ で示される基として好ましいのは、

- 1)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合である場合、
- 2)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は低級アルキレン（特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ ）である場合、
- 3)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は低級アルキレン（特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ ）であり、 $\text{R}^1$ が
- 25 置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールの場合、
- 4)  $\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^3$ が単結合であり、 $\text{Z}^2$ が $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_4-$ で

- あり、 $R^1$ が置換されていてもよいアリール（特にフェニルが好ましい。）の場合、
- 5)  $Z^1$ が単結合又はアルキレンであり、 $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン又は $-O-$ であり、 $R^1$ が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよい
- 5 シクロアルキルの場合、
- 6)  $Z^1$ が単結合又はアルキレンである場合、
- 7)  $Z^1$ が単結合である場合、
- 8)  $Z^2$ が単結合、アルキレン、 $-SO_2-$ 又は $-O-$ である場合、
- 9)  $Z^2$ が単結合、アルキレン又は $-O-$ である場合、
- 10 10)  $Z^2$ がアルキレン又は $-O-$ である場合、
- 11)  $Z^3$ が単結合又はアルキレンである場合、
- 12)  $R^1$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、
- 13)  $R^1$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロ
- 15 アルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル又は置換されていてもよいアリールである場合、
- 14)  $R^1$ が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合、
- 20 15)  $R^1$ が置換されていてもよいアリールである場合、
- 16)  $Z^1$ 及び $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ がアルキレンであり、 $R^1$ が置換されていてもよいアリールである場合、
- 17)  $Z^1$ が単結合又はアルキレンであり、 $Z^3$ が単結合であり、 $Z^2$ が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-S-$ 又は $-O-$ であり、 $R^1$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されて
- 25 いてもよいシクロアルキルである場合、
- が好ましい。

式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基の好ましい具体例としては、フェニル、  
2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロ  
ロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロ  
5 フェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4  
-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、  
4-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェ  
ニル、4-ブロモフェニル、4-ピフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジ  
ル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-  
10 クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル、2, 6-  
ジフルオロベンジル、2, 5-ジフルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジ  
ル、3, 6-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチ  
ルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-  
メトキシベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニル  
15 エチル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)  
エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エ  
チル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、  
2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2, 6-ジフルオロフェニ  
ル)エチル、2-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3, 4-ジフ  
20 ルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリ  
フルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エ  
チル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)  
エチル、2-(4-ブロモフェニル)エチル、2-(4-ピフェニル)エチル、  
ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼン  
25 スルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、  
3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2, 4-ジフ  
ルオロベンゼンスルホニル、2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2, 5-

ジフルオロベンゼンスルホニル、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-  
メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-  
トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、  
4-メトキシベンゼンスルホニル、4-ブロモベンゼンスルホニル、4-フェニ  
5 ルベンゼンスルホニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオ  
ロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-ク  
ロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2, 4-ジフルオロフェニルチオ、  
2, 6-ジフルオロフェニルチオ、2, 5-ジフルオロフェニルチオ、3, 4-  
ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、3-トリフルオロメチルフ  
10 エニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-ヒドロキシフェニルチ  
オ、4-メトキシフェニルチオ、4-ブロモフェニルチオ、4-ビフェニルチ  
オ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フル  
オロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフ  
エノキシ、2, 4-ジフルオロフェノキシ、2, 6-ジフルオロフェノキシ、2,  
15 5-ジフルオロフェノキシ、3, 4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノ  
キシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、  
4-ヒドロキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、  
4-フェニルフェノキシ、ベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、3-フルオロ  
ベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベン  
20 ゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4-ジフルオロベンゾイル、2, 6-ジフ  
フルオロベンゾイル、2, 5-ジフルオロベンゾイル、3, 4-ジフルオロベンゾ  
イル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフ  
ルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、  
4-ブロモベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、  
25 フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフェン-3-イル)メチル、  
2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イ  
ル)メチル、(2-フルオロピリジン-5-イル)メチル、(5-フルオロピリ

ジン-2-イル) メチル等が挙げられる。

本発明化合物の特徴として、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基で、A環又は $R^A$ が置換可能な  
5 任意の位置(但し、式： $-C(=X)R^A$ が置換している原子に隣接するA環上の窒素原子、及びB環上の結合手を有する原子に隣接する窒素原子を除く。)のうち少なくとも一つの位置で置換されていることが挙げられる。特に、A環又は $R^B$ に置換している場合が好ましい。

置換可能な任意の位置とは、A環又は $R^A$ の水素原子が結合している原子を意味  
10 し、本発明化合物は、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は上記(1)と同意義)で示される基が上記水素原子に置換している化合物を意味する。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一  
15 緒になって同一の意義を有する。

「アルキレン」は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、  
例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エ  
チルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、  
炭素数1～4個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、ト  
20 リメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有  
する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビ  
ニレン、プロベニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3  
個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロベニレンが挙げら  
25 れる。

「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、  
例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、

sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、及び／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、及び／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾ

リル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-  
ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-  
トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、  
1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-  
5 オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-  
イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、  
2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル  
(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ビリジル  
(例えば、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル)、ビリダジニル(例えば、3-ビ  
10 リダジニル、4-ビリダジニル)、ビリミジニル(例えば、2-ビリミジニル、4-ビリ  
ミジニル、5-ビリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル  
(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾー  
ル-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-  
ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、  
15 ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ  
[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、  
ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-  
ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサ  
ゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキ  
20 サリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノ  
リニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例え  
ば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナ  
ゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノ  
リル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例  
25 えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例え  
ば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソ  
キノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、



2-ブテリジニル、4-ブテリジニル、6-ブテリジニル、7-ブテリジニル)、カルバゾ  
リル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジ  
ニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、  
5 1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-イ  
ンドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジ  
ニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-  
フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3~10の環状飽和炭化水素基を意味し、例え  
ば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロ  
10 ヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6のシクロ  
アルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シ  
クロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数3~10の環状の非芳香族炭化水素基を意味  
し、例えば、シクロプロペニル(例えば、1-シクロプロペニル)、シクロブテニ  
15 ル(例えば、1-シクロブテニル)、シクロペンテニル(例えば、1-シクロペンテン  
-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセ  
ニル(例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロ  
ヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル(例えば、1-シクロヘプテニル)、シクロ  
オクテニル(例えば、1-シクロオクテニル)等が挙げられる。特に、1-シクロヘ  
20 キセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以  
上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を  
意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、  
2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミ  
25 ダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-  
ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリ  
ジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリ

ジル、1-ビペラジニル、2-ビペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、*n*-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、*n*-ブトキシエチル、イソブトキシエチル、*tert*-ブトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、*tert*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、*n*-ヘプチルスルホニル、*n*-オクチルスルホニル、*n*-ノニルスルホニル、*n*-デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

「置換されていてもよいアミノ」及び「置換されていてもよいカルバモイル」  
5 の置換基としては、アルキル（例えば、メチル、エチル、ジメチル等）、アルコキシアルキル（例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トルオイル等）、アラルキル（例えば、ベンジル、トリチル等）、ヒドロキシ等が挙げられる。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例  
10 えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、*tert*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、*n*-ヘプチルチオ、*n*-オクチルチオ、*n*-ノニルチオ、*n*-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～6 のアルキルが硫黄原子に置換した  
15 基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、*n*-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、*n*-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、*sec*-ブチルチオメチル、*tert*-ブチルチオメチル、*n*-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、*tert*-ペンチルチオメチル、*n*-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、*n*-ヘプチルチオメチル、*n*-オクチルチオメチル、*n*-ノニルチオメチル、*n*-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、*n*-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、*n*-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、*sec*-ブチルチオエチル、*tert*-ブチルチオエチル、*n*-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、*tert*-ペンチルチオエチル、*n*-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、*n*-ヘプチルチオエチル、*n*-オクチルチオエチル、*n*-ノニルチオエチル、*n*-デシ  
20  
25

ルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1 ～ 6 のアルキルチオが置換した炭素数 1 ～ 2 のアルキルである。

「ハロアルキル」は、1 以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数 1 ～ 3 のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフル  
5 オロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

10 「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1,1-ジクロロエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1,1-ジクロロエトキシエチル、2,2,2-トリクロロエトキシエチル  
15 等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に  
20 置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「アラールキル」は、1 ～ 3 個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネ  
25 チル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等) 等が挙げられる。

「ヘテロアラールキル」は、1 ～ 3 個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が 1 ～ 4 のヘテロアラールキル

が好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアラルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、  
5 イソチアゾリルメチル、ビリジルメチル、ビリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノ  
10 リルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、  
15 チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ビリジルエチル、ビリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリル  
20 エチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

等が挙げられる。

25     なお、「アリアルオキシ」、「ヘテロアリアルオキシ」、「アリアルチオ」、「ヘテロアリアルチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアラルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」、「アリアルオキシアルキル」、

「ヘテロアリーールオキシアルキル」、「アリーールチオアルキル」、「ヘテロアリーールチオアルキル」、「アリーールスルホニル」、「ヘテロアリーールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアラルキルスルホニル」中の「アリーール」、「アラルキル」、「ヘテロアリーール」、「ヘテロアラルキル」及び「アルキル」

5 は上記と同意義である。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、  
「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置  
換されていてもよいアリーール」、「置換されていてもよいヘテロアリーール」、「置  
10 換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニ  
ル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラ  
ルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよ  
いアリーールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリーールオキシ」、「置換  
されていてもよいアリーールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリーールチオ」、  
15 「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロア  
ラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されてい  
てもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリーールオキシアル  
キル」、「置換されていてもよいヘテロアリーールオキシアルキル」、「置換され  
ていてもよいアリーールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリーール  
20 チオアルキル」、「置換されていてもよいアリーールスルホニル」、「置換されて  
いてもよいヘテロアリーールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルス  
ルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」が置換基  
を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換さ  
れていてもよい。なお、これらの置換基は、上述の置換基群Aから選択される基  
25 と同様に、インテグラーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に  
選択することができる。

これらの置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、

Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が挙げられる。

20  $\text{R}^1$ における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロベニル)、ア

ルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリーール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

15

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>の「置換されていてもよいアルキレン」及び「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロベニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミ

20

25



ノ等)、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

置換基群Aから選択される基が、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、

エトキシ、プロボキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン(特にF、Cl、Br)、アルコキシ(特にメトキシ)等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

15 本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

20 プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法及び製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

25 HIVは無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、HIVにより引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、脳指向性プロドラッグが好ましい。

これらリンパ指向性プロドラッグ及び脳指向性プロドラッグとしては、下記のよう  
に脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

- 本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアル  
コールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもとになる
- 5 酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体の  
ようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルと  
しては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピル  
エステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホ  
リノエチルエステル、*N,N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。
- 10 本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシ基を有する化  
合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造され  
るアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして  
特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C$   
 $_2H_5$ 、 $-OC(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=$   
15  $O)-(m-COONa-Ph)$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 等  
が挙げられる。

- 本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロ  
ゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘  
導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミ  
ドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_{20}CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。
- 20

- プロドラッグか否かは、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明  
化合物に変換されるか否かを試験すればよい。加溶媒分解により又は生理学的条  
件下において、本発明化合物に変換される化合物は、本発明化合物のプロドラ  
ッグであり、本発明に包含される。例えば、リン酸バッファー (pH 7.4) -エ  
タノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される場合等は、本発明化合物の
- 25

プロドラッグである。

- 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等の
- 5 アルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テ
- 10 トラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の
- 15 の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。
- 20 また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

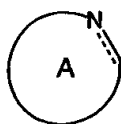
「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する。

- 25 「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。

本発明化合物は新規な含窒素芳香族複素環誘導体であり、式：

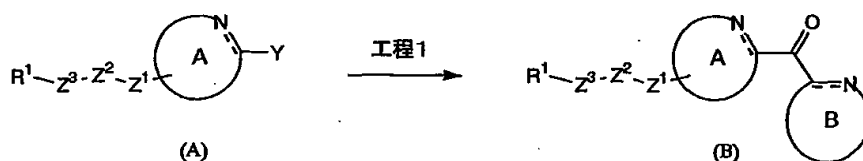


- 5 (式中、A環は上記(1)と同意義)で示される環を母核とする化合物であり、  
本発明においては、各種の含窒素芳香族複素環化合物を使用することができる。

各種含窒素芳香族複素環化合物に関する一般的な有機合成について(1) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S  
10 CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS等を参考に  
することができる。また、芳香族性を示す化合物一般について知られている反応  
や、各芳香族複素環に特有の反応を用いて、各種の官能基を導入することができ  
る。

- 15 以下に代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製法に限定する意味ではな  
く、他の製造法によっても本発明化合物を製造することができる。

#### 工程 1



- 20 本工程は、式(A)で示される化合物から式(B)で示される化合物を製造す  
る工程である。即ち、含窒素ヘテロ環化合物(Y=H, Cl, Br, I)をアシル  
化する工程である。

本工程は、含窒素ヘテロ環化合物(X=H, Cl, Br, I)を有機金属試薬

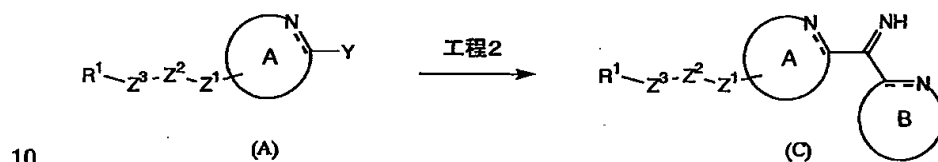
で有機金属化合物 ( $X = \text{Metal}$ ) に変換後、カルボン酸クロリドあるいは活性エステル体と適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、またはアリールリチウム等のリチウム試薬を使用することができる。

- 5 反応温度としては、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

## 工程 2



本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (C) で示される化合物を製造する工程である。即ち、含窒素ヘテロ環化合物 ( $Y = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) をイミノ化する工程である。

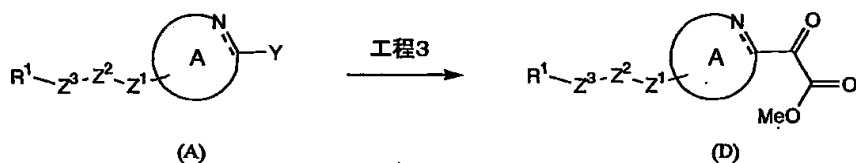
- 本工程は、含窒素ヘテロ環化合物 ( $X = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ ) を有機金属試薬  
15 で有機金属化合物 ( $X = \text{Metal}$ ) に変換後、シアノ化合物と適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、またはアリールリチウム等のリチウム試薬を使用することができる。

反応温度としては、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～室温、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ である。

- 20 反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

## 工程 3



本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (D) で示される化合物を製造する工程である。即ち、含窒素ヘテロ環化合物 ( $Y = H, Cl, Br, I$ ) をオキサリル化する工程である。

- 5     本工程は、含窒素ヘテロ環化合物 ( $X = H, Cl, Br, I$ ) を有機金属試薬で有機金属化合物 ( $X = Metal$ ) に変換後、メチル オキサリルクロリドあるいはシュウ酸ジメチルと適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、またはアリールリチウム等のリチウム試薬を使用することができる。

- 10    反応温度としては、 $-70^{\circ}C \sim$  室温、好ましくは  $-70^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$  である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

- 15    本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス (例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV 等) に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗 HIV 薬等として有用である。
- 20

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗 HIV 薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に

- 25    用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗 HIV 用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗 HIV 薬の抗 HIV 活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにした  
5 レトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておく、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による  
10 場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、  
15 懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗 HIV 薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造さ  
20 れる。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、  
25 エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。



当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では、担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を  $2\text{ mg/ml}$  の濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤及びカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、及び/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤及び錠剤は約1～約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ヘクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して

投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

#### 実施例

- 5 以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中で行い、また反応溶媒には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等で行なった。

(試薬)

n-ブチルリチウム=1.5mol/l ヘキサン溶液

- 10 水素化ナトリウム=60%オイルサスペンション

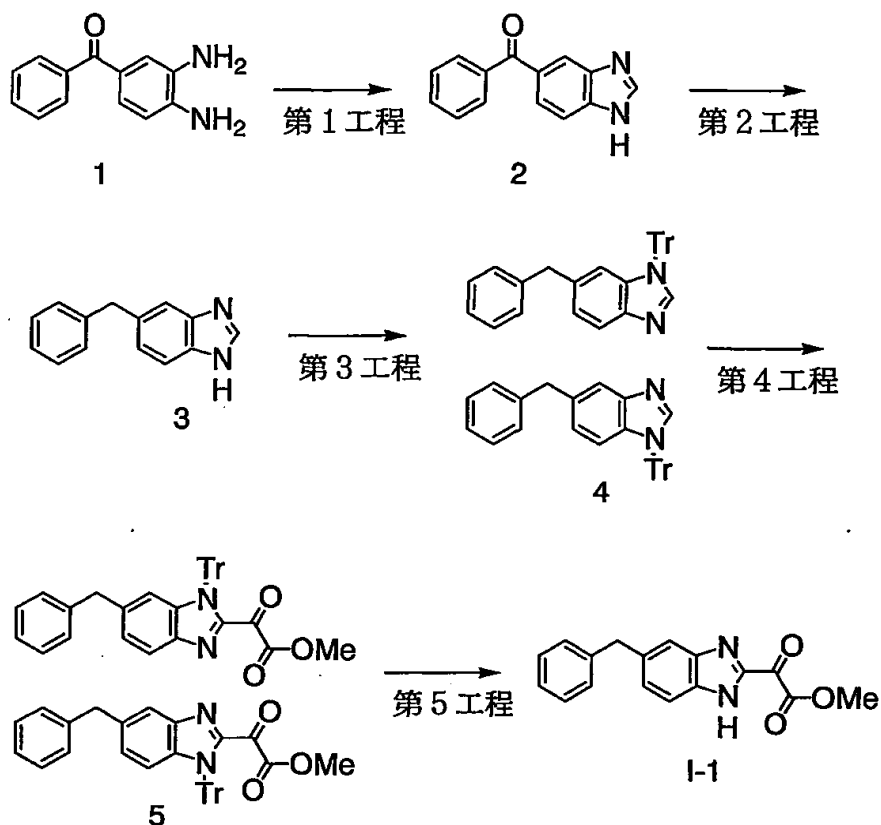
(略号)

Et=エチル; MeOH=メタノール; EtOH=エタノール; DMF=N,N-ジメチルホルムアミド; THF=テトラヒドロフラン; DMSO=ジメチルスルホキシド; HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; WSCD=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

- 15 ロピル)カルボジイミド塩酸塩

#### 実施例 1

化合物 I-1



## 第1工程

3,4-ジアミノベンゾフェノン 1 (12.7 g, 60.0 mmol)に、ギ酸 (23.0 ml, 600 mmol) を加え、1時間加熱還流した。濃縮後、反応残さを氷水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和した。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた結晶をろ取し、ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄して、化合物 2 の粗生成物 (12.8 g, 96%) を淡褐色結晶として得た。

融点 : 141 - 142 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-トルエン

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.64 (1H, brs), 7.45-7.52 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J=8.4, 0.6 Hz), 7.79-7.87 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.24 (1H, s).

## 第2工程

化合物 2 (12.8 g, 57.4 mmol)とトリフルオロ酢酸 (66.0 ml, 860 mmol) とトリエチルシラン (27.5 ml, 172 mmol) の混合物を室温で20時間攪拌した。濃縮

後、反応残さを氷水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和した。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた結晶をろ取し、ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄して、化合物 3 の粗生成物 (10.1 g, 85%) を淡褐色結晶として得た。

5 融点 : 156.5 - 157.5 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-メタノール

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.10 (2H, s), 4.74 (1H, brs), 7.12-7.31 (6H, m), 7.44 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.03 (1H, s).

### 第 3 工程

化合物 3 (4.58 g, 22.0 mmol) のアセトニトリル (100 ml) 懸濁液にトリエチル  
10 ルアミン (3.68 ml, 26.4 mmol) とクロロトリフェニルメタン (6.44 g, 23.1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を約半分留去した後、反応液を氷水にあげ、これをクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた結晶をろ取し、クロロホルム-酢酸エチル (1:15) で洗浄して、化合物 4 (1-トリチル  
15 体と 3-トリチル体の混合物) の粗生成物 (8.60 g, 87%) を無色結晶として得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.75 and 4.01 (total 2H, s), 6.29 and 7.57 (total 1H, d, J=0.9 Hz), 6.35 and 7.66 (total 1H, d, J=8.1 Hz), 6.74 and 6.99 (total 1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.08-7.36 (19H, m), 7.83 and 7.84 (total 1H, s).

### 20 第 4 工程

化合物 4 (2.25 g, 5.00 mmol) のテトラヒドロフラン (70 ml) 懸濁液に -65 °C で 1.5 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (4.33 ml, 6.50 mmol) を加え、  
-65 °C で 1 時間、さらに -40 °C で 30 分間攪拌した。次に、-65 °C でメチル  
25 オキサリルクロリド (0.920 ml, 10.0 mmol) を加え、-30 °C で 30 分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 5 (628 mg, 23%) を淡黄色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.77 and 4.00 (total 2H, s), 3.85 (3H, s), 6.33 and 7.59 (total 1H, s), 6.44 and 7.70 (total 1H, d, J=8.4 Hz), 6.80-6.86 (1.5H, m), 7.04-7.36  
5 (19.5H, m).

#### 第 5 工程

化合物 5 (295 mg, 0.550 mmol) のジクロロメタン (1 ml) 溶液にアニソール (0.30 ml, 2.75 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.85 ml, 11.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水にかけ、炭酸水素ナトリウムで中和した。こ  
10 れを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して結晶性の残さを得、これをジイソプロピルエーテル-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄して、化合物 I-1 (132 mg, 82%) を無色粉末として得た。

15 元素分析 : C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

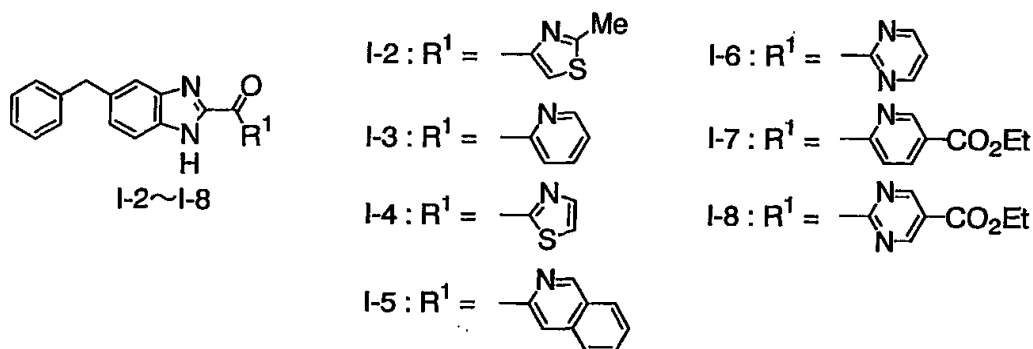
計算値 (%) : C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52.

分析値 (%) : C, 69.27; H, 4.91; N, 9.29.

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 3.75 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.10-7.30 (6H, m), 7.35-7.55 (2H, m).

20 IR (KBr) : 3425, 1763, 1446, 1396, 1255, 1198, 1074 cm<sup>-1</sup>.

実施例 1 の合成法に準じ、化合物 I-2~I-8 を合成した。



## 化合物 I-2

融点 : 187 - 188 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-エタノール

元素分析 : C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OS · 0.2H<sub>2</sub>O として

5 計算値 (%) : C, 67.71; H, 4.61; N, 12.47.

分析値 (%) : C, 67.57; H, 4.51; N, 12.42.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.86 (3H, s), 4.15 (2H, s), 7.18-7.36 (6H, m), 7.36-7.90 (2H, m), 9.26 (1H, s), 11.07 (1H, brs).IR (KBr) : 3433, 3128, 1653, 1331, 1219 cm<sup>-1</sup>.

## 10 化合物 I-3

元素分析 : C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 (%) : C, 74.52; H, 5.00; N, 13.03.

分析値 (%) : C, 74.38; H, 4.59; N, 13.05.

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.15 (2H, s), 7.18-7.36 (6H, m), 7.55 (1H, brs), 7.62 (1H, ddd, J=7.8, 5.1, 1.5 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, ddd, J=7.8, 7.8, 1.5 Hz), 8.51 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.81-8.85 (1H, m).

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3296, 1672, 1495, 1483, 1232, 1032 cm<sup>-1</sup>.

## 化合物 I-4

高分解能質量分析 : C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>OS (M+H) として

20 計算値 (m/z) : 320.0857.

分析値 (m/z) : 320.0847.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.16 (2H, s), 7.15-8.00 (8H, m), 7.85 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.20

(1H, brs), 11.93 (1H, brs).

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3431, 1657 cm<sup>-1</sup>.

化合物 I-5

融点 : 180 - 182 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

5 元素分析 : C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O として

計算値 (%) : C, 79.32; H, 4.72; N, 11.56.

分析値 (%) : C, 79.06; H, 4.58; N, 11.60.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.16 (2H, s), 7.15-8.05 (10H, m), 8.05-8.20 (2H, m), 9.07 (1H, s), 9.40 (1H, s), 12.83 (1H, brs).

10 IR (KBr) : 3190, 1643, 1483, 1217, 1201 cm<sup>-1</sup>.

化合物 I-6

高分解能質量分析 : C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)として

計算値 (m/z) : 315.1246.

分析値 (m/z) : 315.1260.

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.13 and 4.15 (total 2H, s), 7.10-7.95 (8H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.8, 4.8 Hz), 9.07 (2H, d, J=4.8 Hz), 11.51 (1H, brs).

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3435, 3344, 3014, 1684, 1566, 1327, 1171 cm<sup>-1</sup>.

化合物 I-7

融点 : 138 - 139 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

20 元素分析 : C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

計算値 (%) : C, 71.67; H, 4.97; N, 10.90.

分析値 (%) : C, 71.79; H, 4.89; N, 10.97.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 4.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.15-7.95 (8H, m), 8.50-8.65 (2H, m), 9.42 (1H, s), 12.42 (1H, brs).

25 IR (KBr) : 3275, 1724, 1674, 1660, 1267, 1126, 1024 cm<sup>-1</sup>.

化合物 I-8

高分解能質量分析 : C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)として

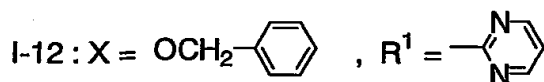
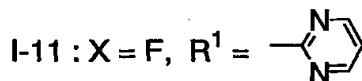
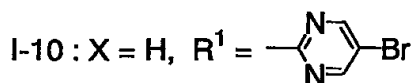
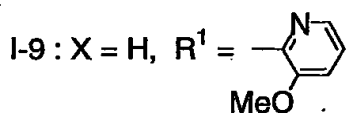
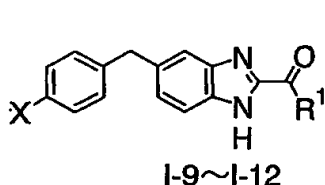
計算値 (m/z) : 387.1457.

分析値 (m/z) : 387.1468.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.47 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.14 (2H, s), 4.52 (2H, q, J=7.2 Hz),  
7.15-7.90 (8H, m), 9.54 (2H, s), 11.25 (1H, brs).

5 IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3432, 3000, 1726, 1678, 1291 cm<sup>-1</sup>.

実施例 1 の合成法に準じ、化合物 I-9~I-12 を合成した。



化合物 I-9

10 融点 : 190 - 191 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

元素分析 : C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として

計算値 (%) : C, 73.45; H, 4.99; N, 12.24.

分析値 (%) : C, 73.25; H, 4.89; N, 12.08.

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.88 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.15-7.90 (11H, m), 8.36 (1H,  
dd, J=4.5, 1.5 Hz).

IR (KBr) : 1684, 1429, 1319, 1279, 1261, 928 cm<sup>-1</sup>.

化合物 I-10

FABMS m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>

高分解能質量分析 : C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>4</sub>O として

20 計算値 (m/z) : 393.0351.

分析値 (m/z) : 393.0340.



NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.14 (2H, s), 7.18–7.85 (8H, m), 9.10 (2H, s), 11.0 (1H, brs).

化合物 I-11

FABMS  $m/z$  333 (M+H)<sup>+</sup>

高分解能質量分析: C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O として

5 計算値 ( $m/z$ ) : 333.1152.

分析値 ( $m/z$ ) : 333.1154.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.11 (2H, s), 6.90–7.95 (7H, m), 7.60 (1H, t, J=5.1 Hz), 9.08 (2H, d, J=5.1 Hz).

IR (KBr) : 3404, 1670, 1562, 1508, 1435, 1340, 1217, 1041, 933, 810, 717 cm<sup>-1</sup>.

10 化合物 I-12

FABMS  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>

高分解能質量分析: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として

計算値 ( $m/z$ ) : 421.1665.

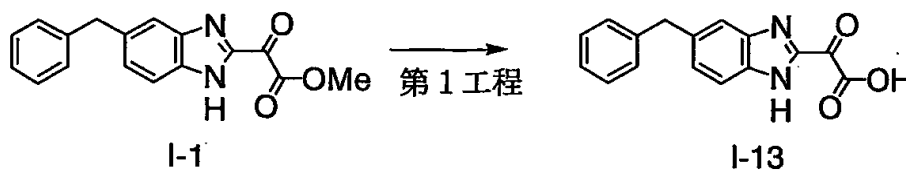
分析値 ( $m/z$ ) : 421.1656.

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.08 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.95 and 7.13 (4H, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>), 7.20–7.80 (8H, m), 7.59 (1H, t, J=5.1 Hz), 9.08 (2H, d, J=5.1 Hz).

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3435, 3344, 3024, 3012, 1684, 1566, 1508, 1325, 1205, 1174 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 2

20 化合物 I-13



### 第1工程

化合物 I-1 (113 mg, 0.384 mmol) のメタノール (3 ml) 懸濁液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.23 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。1N 塩酸を加えて、

25 弱酸性にした。析出した結晶をろ取し、水洗後、乾燥して、化合物 I-13 (89 mg, 83%)

を無色粉末として得た。

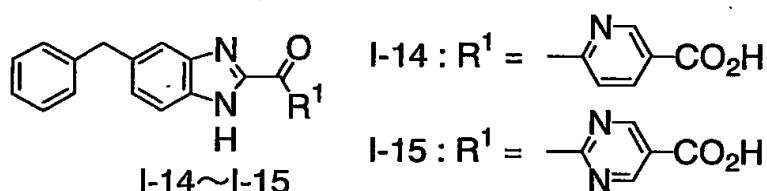
元素分析 :  $C_{16}H_{12}N_2O_3 \cdot H_2O$  として

計算値 (%) : C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39.

分析値 (%) : C, 64.74; H, 4.67; N, 9.37.

5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.06 and 4.09 (total 2H, both s), 7.10-7.67 (8H, m).

実施例 2 の合成法に準じ、化合物 I-14~I-15 を合成した。



化合物 I-14

10 融点 : 276 - 280 °C (分解) 再結晶溶媒 : エタノール

元素分析 :  $C_{21}H_{15}N_3O_3 \cdot 0.3EtOH$  として

計算値 (%) : C, 69.89; H, 4.56; N, 11.32.

分析値 (%) : C, 69.87; H, 4.50; N, 11.40.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.08 and 4.12 (total 2H, both s), 7.10-7.80 (8H, m),

15 8.48-8.56 (2H, m), 9.25 (1H, d,  $J=1.2$  Hz).

IR (KBr) : 3431, 3286, 1703, 1680, 1271, 1232, 1155, 1128  $cm^{-1}$ .

化合物 I-15

元素分析 :  $C_{20}H_{14}N_4O_3 \cdot 1.2H_2O$  として

計算値 (%) : C, 63.22; H, 4.35; N, 14.74.

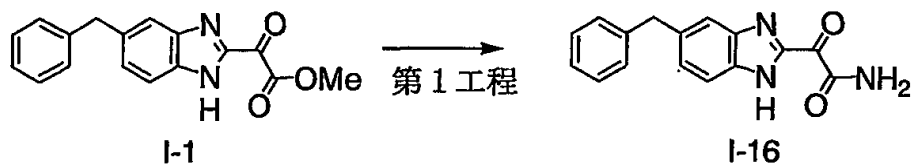
20 分析値 (%) : C, 63.34; H, 4.19; N, 14.65.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.02 (2H, s), 7.00-7.50 (8H, m), 9.20 (2H, s).

IR (KBr) : 3028, 1581, 1379  $cm^{-1}$ .

実施例 3

## 化合物 I-16



## 第 1 工程

化合物 I-1 (51 mg, 0.173 mmol) のメタノール (2 ml) 懸濁液に、2.1M アンモニア-エタノール (1 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。濃縮後、得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (30:1 v/v) で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮して、化合物 I-16 (29 mg, 60%) を黄色粉末として得た。

元素分析 :  $C_{16}H_{13}N_3O_2$  として

10 計算値 (%) : C, 68.81; H, 4.69; N, 15.04.

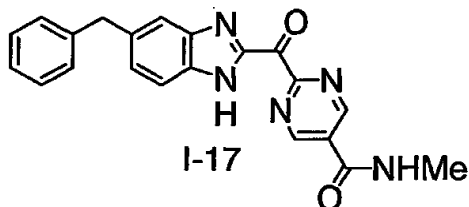
分析値 (%) : C, 68.59; H, 4.63; N, 14.93.

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.09 (2H, s), 7.15-7.75 (8H, m), 8.09 (1H, s), 8.49 (1H, s), 13.49 (1H, s).

IR (KBr) : 3288, 3105, 1684  $cm^{-1}$ .

15

実施例 3 の合成法に準じ、化合物 I-17 を合成した。



## 化合物 I-17

元素分析 :  $C_{26}H_{21}N_5O_2$  として

20 計算値 (%) : C, 67.91; H, 4.61; N, 18.86.

分析値 (%) : C, 67.90; H, 4.60; N, 18.69.

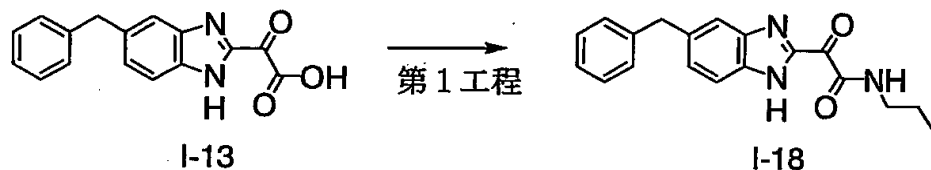
NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  : 2.93 and 3.00 (total 3H, both s), 4.06 and 4.12 (total 2H,

both s), 7.05-7.70 (8H, m), 9.15 (1H, s), 9.36 (1H, s).

IR (KBr) : 3278, 3043, 1681, 1657, 1404  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4

##### 5 化合物 I-18



##### 第1工程

化合物 I-13 (84 mg, 0.30 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 懸濁液に氷  
 冷下、*n*-プロピルアミン (0.05 ml, 0.60 mmol)、*N*-メチルモルホリン (0.03 ml,  
 10 0.30 mmol)、PyBOP (156 mg, 0.30 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応  
 液を 1N 塩酸 (1 ml) を含む氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭  
 酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥  
 した。溶媒を減圧下留去して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付  
 し、クロロホルム-メタノール(50:1 v/v)で溶出した。目的物の分画を減圧下濃縮  
 15 し、得られた粗生成物をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、化合物 I-18 (22 mg,  
 23%) を無色結晶として得た。

融点 : 185 - 186  $^{\circ}\text{C}$  再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  として

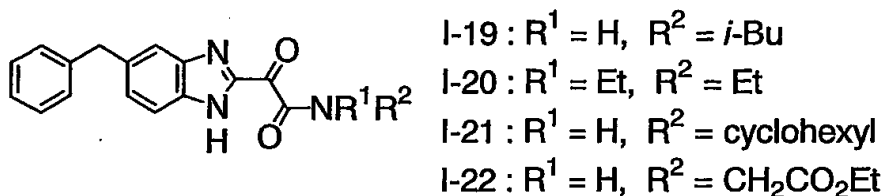
計算値 (%) : C, 71.01; H, 5.96; N, 13.08.

20 分析値 (%) : C, 71.09; H, 5.97; N, 13.18.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.02 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.69 (2H, dt,  $J=7.5, 7.5$  Hz), 3.43  
 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.14 (2H, s), 7.20-7.90 (8H, m), 8.06 (1H, brs), 11.84  
 (1H, brs).

IR (KBr) : 3184, 1685, 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

実施例 4 の合成法に準じ、化合物 I-19~I-22 を合成した。



#### 化合物 I-19

融点 : 216 - 217 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

5 元素分析 : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O として

計算値 (%) : C, 69.11; H, 5.65; N, 16.79.

分析値 (%) : C, 68.97; H, 5.60; N, 16.80.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.96 (1H, septet, J=6.6 Hz), 3.36 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.12 (2H, s), 7.10-7.35 (6H, m), 7.50 (1H, brs), 7.69 (1H,

10 d, J=8.4 Hz), 9.33 (2H, s).

IR (KBr) : 3288, 1685, 1639, 1579, 1547, 1329, 1180 cm<sup>-1</sup>.

#### 化合物 I-20

FABMS m/z 414 (M+H)<sup>+</sup>

高分解能質量分析 : C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> として

15 計算値 (m/z) : 414.1930.

分析値 (m/z) : 414.1925.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15-1.40 (6H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 4.14 (2H, s), 7.20-7.80 (8H, m), 9.07 (2H, s).

IR (CDCl<sub>3</sub>) : 3012, 1682, 1633 cm<sup>-1</sup>.

#### 20 化合物 I-21

融点 : 219 - 220 °C 再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ヘキサン

元素分析 : C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> として

計算値 (%) : C, 71.05; H, 5.73; N, 15.93.

分析値 (%) : C, 71.11; H, 5.69; N, 15.82.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.10-1.50 (5H, m), 1.60-1.85 (3H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 4.02 (1H, m), 4.12 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.16-7.34 (6H, m), 7.50 (1H, brs), 7.70 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.32 (2H, s).

IR (KBr) : 3267, 2929, 2852, 1684, 1631, 1581, 1549, 1182, 735, 698 cm<sup>-1</sup>.

## 5 化合物 I-22

FABMS m/z 444 (M+H)<sup>+</sup>

高分解能質量分析: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> として

計算値 (m/z) : 444.1672.

分析値 (m/z) : 444.1672.

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.33 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.16 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.36 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.20-7.40 and 7.78 (total 7H, m and brs), 7.52 and 7.87 (total 1H, both d, J=8.4 Hz), 8.58 (1H, t, J=5.4 Hz), 10.06 (2H, s), 10.31 and 10.39 (total 1H, both brs).

## 15 試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

### (1) DNA 溶液の調製

- 20 アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTE バッファ一液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質 DNA 溶液 (2pmol/ $\mu$ l) およびターゲット DNA 溶液(5pmol/ $\mu$ l)を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

### (基質 DNA 配列)

- 25 5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

### (ターゲット DNA 配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 (IC<sub>50</sub> 値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1M 炭酸バッファー液 (組成: 90mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10mM NaHCO<sub>3</sub>) に溶かし、濃度を 40 μg/ml にした。この溶液、各 50 μl をイムノプレート (NUNC 社製) のウェルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウェルをリン酸バッファー (組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.14mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 μl を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウェルをリン酸バッファーで 2 回洗浄後、基質 DNA 溶液 (2pmol/μl) 50 μl を加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウェルに、バッファー (組成: 150mM MOPS (pH7.2), 75mM MnCl<sub>2</sub>, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 μl、ターゲット DNA (5pmol/μl) 1 μl および蒸留水 32 μl から調製した反応溶液 4.5 μl を加えた。さらに各ウェルに被検化合物の DMSO 溶液 6 μl を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウェルには、DMSO 6 μl を加える。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 μl を加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウェルには、希釈液 (組成: 20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9 μl を加えた。

各プレートを 30 °C で 1 時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで 2 回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジ Fab フラグメント: ペーリンガー社製) を 100 μl 加え、30 °C で 1 時間結合させた後、0.05 % Tween20 を含むリン酸バッファーで 2 回、リン酸バッファーで 1 回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー (組成: 10mM パラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories 社製),

5mM MgCl<sub>2</sub>, 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸(pH 9.5)) を 150 μl 加えて 30 °C で 2 時間反応させ、1 N NaOH 溶液 50 μl を加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

5 C abs. ; 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NC の吸光度

PC abs. : PC の吸光度

次に IC<sub>50</sub> 値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

すなわち阻害率 50 % をはさむ 2 点の濃度において、x μg/ml の濃度で阻害率

10 X %, y μg/ml の濃度で阻害率 Y % をそれぞれ示す時、IC<sub>50</sub> (μg/ml) =  $x - \{(X - 50)(x - y) / (X - Y)\}$  となる。

阻害率 50 % に相当する化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を以下の表に示す。表中の化合物 No. は実施例の化合物 No. を示す。

表 1

化合物 No.	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
I-1	0.230
I-2	6.40
I-3	1.80
I-5	0.780
I-7	1.28

15 上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様のインテグラーゼ阻害活性を示した。

また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラーゼ阻害剤である。

## 20 製剤例

以下に示す製剤例 1 ~ 8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれ



らの溶媒和物を意味する。

(製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

用量	
	<u>(mg / カプセル)</u>
5 活性成分	250
デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460 mg

10 (製剤例 2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

用量	
	<u>(mg / 錠剤)</u>
活性成分	250
15 セルロース (微結晶)	400
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

20 (製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

重量	
	<u></u>
活性成分	0.25
エタノール	25.75
25 プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	<u>74.00</u>
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、

− 30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例 4)

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

5	活性成分	60 mg
	デンプン	45 mg
	微結晶性セルロース	35 mg
	ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液)	4 mg
	ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
10	ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	滑石	<u>1 mg</u>
	合計	150 mg

活性成分、デンプン、及びセルロースは No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末  
 15 と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を 50℃で乾燥して No. 18 メッシュ U. S. ふるいに通す。あらかじめ No. 60 メッシュ U. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、及び滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 150 mg の錠剤を得る。

20 (製剤例 5)

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

	活性成分	80 mg
	デンプン	59 mg
	微結晶性セルロース	59 mg
25	ステアリン酸マグネシウム	<u>2 mg</u>
	合計	200 mg

活性成分、デンプン、セルロース、及びステアリン酸マグネシウムを混合し、

No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

(製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

5	活性成分	225mg
	飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>
	合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいを通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、  
10 みかけ2gの型に入れて冷却する。

(製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

	活性成分	50mg
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
15	シロップ	1.25ml
	安息香酸溶液	0.10ml
	香料	q. v.
	色素	q. v.
	精製水を加え合計	5ml

20 活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及びシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液及び香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例8)

25 静脈用製剤は次のように製造する：

	活性成分	100mg
	飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

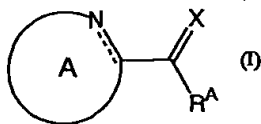
上記成分の溶液は通常、1分間に1 m l の速度で患者に静脈内投与される。

#### 産業上の利用可能性

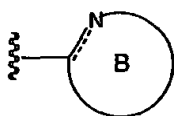
本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬等  
5 として、エイズ等の治療に有効である。

## 請求の範囲

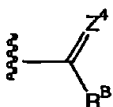
## 1. 式 (I) :



- 5 (式中、A環は含窒素芳香族複素環；Xは酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>A</sup>は式：



(式中、B環は含窒素芳香族複素環)で示される基又は式：

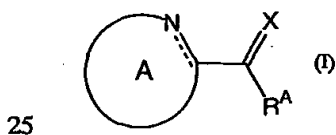


- (式中、Z<sup>A</sup>は酸素原子、硫黄原子又はNH；R<sup>B</sup>は水素又は置換基群Aから選択  
 10 される基)で示される基であり；かつ、  
 A環又はR<sup>A</sup>の少なくとも一つが、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、Z<sup>1</sup>及び  
 Z<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されて  
 いてもよいアルケニレン；Z<sup>2</sup>は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換  
 されていてもよいアルケニレン、 $-CH(OH)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2$   
 15  $-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、  
 $-CONR^2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 又は $-CO-$ ；R<sup>2</sup>は  
 水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換  
 されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R<sup>1</sup>は置換  
 されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されて  
 20 いてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換さ  
 れていてもよいヘテロサイクル)で示される基で置換されており；さらに、  
 A環又はR<sup>A</sup>が、上記式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>及びR<sup>1</sup>  
 は前記と同意義)で示される基で置換されている位置以外の位置で、1～6個の

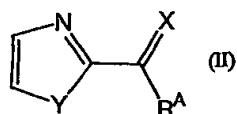
置換基群Aから選択される基で置換されていてもよい。なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。

- 置換基群Aは、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、
- 5 アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ又はモルホリノ、置換されていてもよいアリー
- 10 ル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換
- 15 されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニルからなる群。)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

## 2. 式(I) :

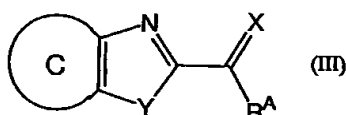


で示される化合物が、式 (I I) :

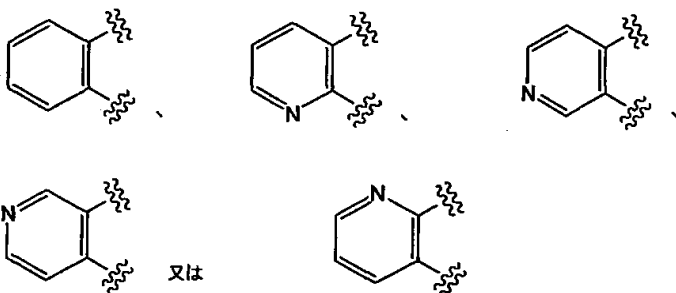


(式中、X 及び  $R^A$  は請求の範囲第 1 項と同意義；Y は式：-NH-、-O-、-S-、-CH=CH-、-CH=N- 又は -N=CH-) で示される化合物、式

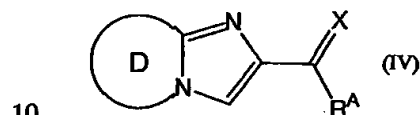
5 (I I I) :



(式中、X、 $R^A$  及び Y は請求の範囲第 1 項と同意義；C 環は式：

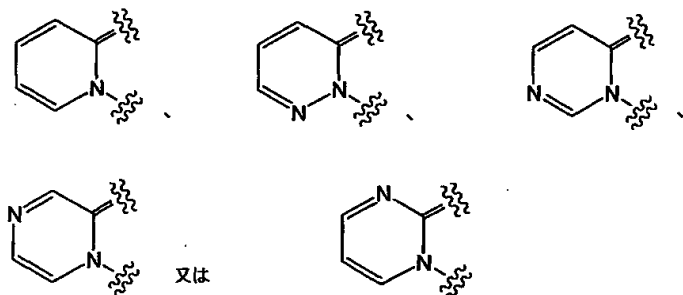


で示される環である) で示される化合物又は式 (I V) :



10

(式中、X 及び  $R^A$  は請求の範囲第 1 項と同意義；D 環は式：

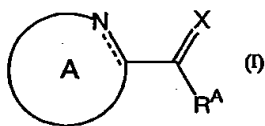


で示される環である) で示される化合物である請求の範囲第 1 項記載の化合物 (A 環又は  $R^A$  のいずれかは、請求の範囲第 1 項同様、式：-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>-R<sup>1</sup> (式中、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> 及び R<sup>1</sup> は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群 A から選択される基で置換されてもよい。置換

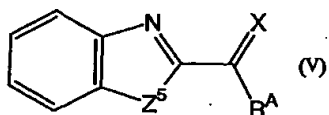
15

基群 A は請求の範囲第 1 項と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

3. 式 (I) :



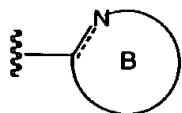
5 で示される化合物が式 (V) :



(式中、X 及び  $R^A$  は請求の範囲第 1 項と同意義 ;  $Z^5$  は硫黄原子又は NH) で示される化合物である請求の範囲第 2 項記載の化合物 (A 環又は  $R^A$  のいずれかは、請求の範囲第 1 項同様、式 :  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び

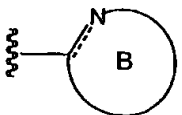
10  $R^1$  は前記と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群 A から選択される基で置換されてもよい。置換基群 A は請求の範囲第 1 項と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

4.  $R^A$  が式 :



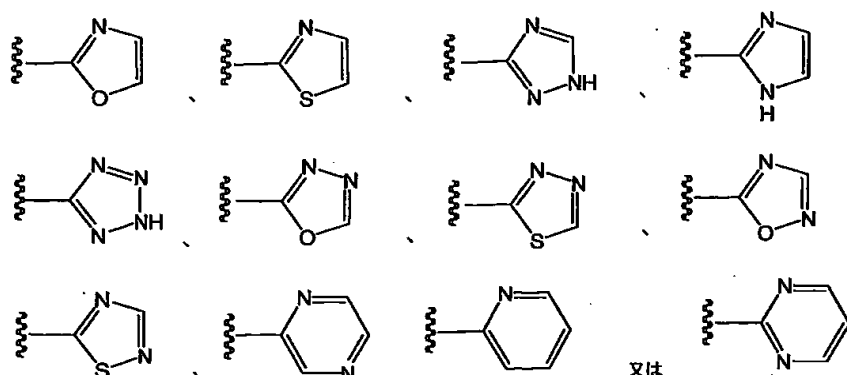
15 (式中、B 環は請求の範囲第 1 項と同意義) で示される基である請求の範囲第 1 項~第 3 項のいずれかに記載の化合物 (A 環又は B 環のいずれかは、請求の範囲第 1 項同様、式 :  $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  及び  $R^1$  は前記と同意義) で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群 A から選択される基で置換されてもよい。置換基群 A は請求の範囲第 1 項と同意義。)、その  
20 プロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

5. 式 :





(式中、B環は前記と同意義)で示される基が式：

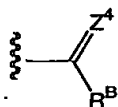


又は

で示される基である請求の範囲第4項記載の化合物(A環又はB環のいずれかは、請求の範囲第1項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び  
5  $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。置換基群Aは請求の範囲第1項と同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

6. B環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は  
10 請求の範囲第1項と同意義)で示される基で置換された請求の範囲第4項又は第5項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

7.  $R^A$ が式：



15 (式中、 $Z^4$ 及び $R^B$ は請求の範囲第1項と同意義)で示される基である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物(A環又は $R^B$ のいずれかは、請求の範囲第1項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ (式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義)で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。置換基群Aは請求の範囲第1項と  
20 同意義。)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒

和物。

8.  $Z^4$ が酸素原子であり、 $R^B$ がヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ又は置換されていてもよいアミノである請求の範囲第7項記載の化合物（A環又は $R^B$ のいずれかは、請求の範囲第1項同様、式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義）で示される基で置換されており、残りの部分は置換基群Aから選択される基で置換されてもよい。置換基群Aは請求の範囲第1項と同意義。）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

9.  $R^B$ が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義）で示される基で置換された請求の範囲第7項又は第8項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

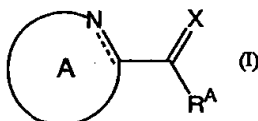
10. A環が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 及び $R^1$ は請求の範囲第1項と同意義）で示される基で置換された請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

11. 置換基群Aが、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ及び置換されていてもよいアラルキルオキシからなる群である請求の範囲第1項～第10項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

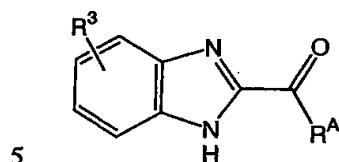
12. 式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ で示される基が式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ （式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合； $Z^2$ はアルキレン； $R^1$ は置換されていてもよいアリール）で示される基である請求の範囲第1項～第10項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒

和物。

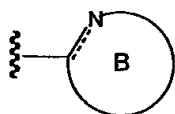
13. 式(I) :



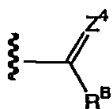
で示される化合物が、式 :



(式中、 $R^3$ は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$  (式中、 $Z^1$ 及び $Z^3$ は単結合； $Z^2$ はアルキレン； $R^1$ は置換されていてもよいアリール) で示される基であり、 $R^A$ は式 :



10 (式中、B環は請求の範囲第1項と同意義) で示される基又は式 :



(式中、 $Z^4$ は酸素原子であり、 $R^B$ はアルコキシ又は置換されていてもよいアミノである) で示される基である。B環は、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、アルコキシ、カルボキシ及び置換されていてもよいカルバモイルからなる群から選択される基で置換されていてもよい。) で示される化合物である請求  
15 の範囲第1項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

14. 請求の範囲第1項～第13項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として  
20 含有する医薬組成物。

15. 酵素阻害剤である請求の範囲第14項記載の医薬組成物。

16. 核酸関連酵素阻害剤である請求の範囲第15項記載の医薬組成物。
17. HIVインテグラーゼ阻害剤である請求の範囲第16項記載の医薬組成物。
18. 抗HIV剤である請求の範囲第14項記載の医薬組成物。
- 5 19. エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である請求の範囲第14項記載の医薬組成物。
20. 請求の範囲第17項記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗HIV用合剤。
21. 逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上  
10 昇させる活性を有する請求の範囲第17項記載の医薬組成物。
22. 請求の範囲第14項～第21項のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。
23. 請求の範囲第14項～第21項のいずれかに記載の医薬組成物を製造するための請求の範囲第1項～第13項のいずれかに記載の化合物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01779

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D235/12, 417/06, 401/06, 403/06, 263/32, 277/24, 213/50,  
239/26, 241/12, 263/56, 277/64, 239/74, 241/42, 471/04, 498/04,  
513/04, 471/04, 487/04, A61K31/4184, 31/427, 31/4439, 31/437,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D235/12, 417/06, 401/06, 403/06, 263/32, 277/24, 213/50,  
239/26, 241/12, 263/56, 277/64, 239/74, 241/42, 471/04, 498/04,  
513/04, 471/04, 487/04, A61K31/4184, 31/427, 31/4439, 31/437,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5547978 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 20 August, 1996 (20.08.96),	1-4, 6, 14, 15, 23
A	Whole document; especially, examples 29, 39 (Family: none)	5, 7-13, 16-21
X	JP 06-227980 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 16 August, 1994 (16.08.94),	1-4, 6, 14, 15, 23
A	Full text; particularly, examples 29, 39 (Family: none)	5, 7-13, 16-21
X	WO 98/45275 A1 (Axys Pharmaceuticals Corp.), 15 October, 1998 (15.10.98),	1-4, 6, 10, 14, 15, 23
A	& EP 1019382 A1 & JP 2001-519806 A & US 2001/053779 A1	5, 7-9, 11-13, 16-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not  
 considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing  
 date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
 cited to establish the publication date of another citation or other  
 special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
 means  
 "P" document published prior to the international filing date but later  
 than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or  
 priority date and not in conflict with the application but cited to  
 understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
 step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
 considered to involve an inventive step when the document is  
 combined with one or more other such documents, such  
 combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 May, 2002 (10.05.02)

Date of mailing of the international search report  
28 May, 2002 (28.05.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01779

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 22 pertains to a method of treatment for the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/01779

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/4725, 31/506, 31/501, A61P43/00, 31/12, 31/18  
(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/4725, 31/506, 31/501  
Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

international search.

Claims 1-12 involve many compounds of extremely various kinds.

However, the compounds which are supported by the description in the  
meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article  
5 of the PCT are limited to extremely small part of the compounds claimed,  
i.e., those in which the ring A is benzimidazole.

Therefore, a search was made for the part which is supported by and  
disclosed in the description, i.e., the compounds of claim 13.

The same applies to claims 14-21 and 23, which relate to uses of the  
compounds of claims 1-13 as active ingredients.

A complete search was made with respect to claim 13.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D235/12, 417/06, 401/06, 403/06, 263/32, 277/24, 213/50, 239/26, 241/12, 263/56, 277/64, 239/74, 241/42, 471/04, 498/04, 513/04, 471/04, 487/04, A61K31/4184, 31/427, 31/4439, 31/437, 31/4725, 31/506, 31/501, A61P43/00, 31/12, 31/18.

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D235/12, 417/06, 401/06, 403/06, 263/32, 277/24, 213/50, 239/26, 241/12, 263/56, 277/64, 239/74, 241/42, 471/04, 498/04, 513/04, 471/04, 487/04, A61K31/4184, 31/427, 31/4439, 31/437, 31/4725, 31/506, 31/501

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年  
日本国公開実用新案公報 1971-1992年  
日本国登録実用新案公報 1994-1996年  
日本国実用新案登録公報 1996-2002年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US 5547978 A(Meiji Seika Kaisha, Ltd.)1996.08.20, whole document, especially Example 29 and Example 39 (No family)	1-4, 6, 14, 15, 23 5, 7-13, 16-21
X A	JP 06-227980 A(明治製菓株式会社)1994.08.16, 全文, 特に実施例29及び実施例39 (ファミリーなし)	1-4, 6, 14, 15, 23 5, 7-13, 16-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.05.02

国際調査報告の発送日

28.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X  A	WO 98/45275 A1 (Axys Pharmaceuticals Corporation) 1998. 10. 15 & EP 1019382 A1 & JP 2001-519806 A & US 2001/053779 A1	1-4, 6, 10, 14, 15, 23 5, 7-9, 11-13, 16-21

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲22は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1～12は、非常に多種多様の多数の化合物を包含している。

しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分、すなわちA環がベンズイミダゾールのものにすぎない。

したがって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、請求の範囲13に記載の化合物の範囲について行った。

請求の範囲1～13に記載の化合物を有効成分とする用途発明に関する請求の範囲14～21及び23に記載の発明についても、同様である。

請求の範囲13については完全な調査を行った。